

公開特許公報

特許願
(2,000円)

昭和 48 年 9 月 2 日

特許庁長官 井土武久 殿

1. 発明の名称 2-アミノアデノシン類の製造法

2. 発明者 住 所 大分県佐伯市宇野町 1178 番地
氏 名 堀川 雄見 (他 3 名)3. 特許出願人 住 所 東京都港区新橋一丁目 1 番 1 号
氏 名 株式会社 真人
(国籍) 代表者 山岸 一4. 代理人 住 所 東京都国立市東四丁目 22 番 26 号
氏 名 (〒153) 助理士 小林 誠

5. 添付書類の目録

(1) 明細書	1 通
(2) 図面	1 通
(3) 願書副本	1 通
(4) 委任状	1 通

特許庁
△21

⑯ 特開昭 48-48495

⑯ 公開日 昭 48. (1973) 7. 9

⑯ 特願昭 46-73012

⑯ 出願日 昭 46. (1971) 9. 21
審査請求 有 (全 4 頁)

府内整理番号

7252 44

⑯ 日本分類

16 E611.2

(1)

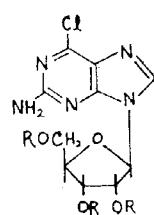
明細書

1. 発明の名称

2-アミノアデノシン類の製造法

2. 特許請求の範囲

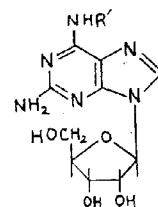
一般式



(但し R は水素又はアシル基を表わす。)

で示される 6-クロロダアノシン類に、一般式 $\text{NH}_2\text{R}'$ (但し R' は水素、アミノ基、ヒドロキシル基及びアルキル基より選ばれる基を表わす。) よりなるアミノ化合物を反応させる事を特徴とする

一般式



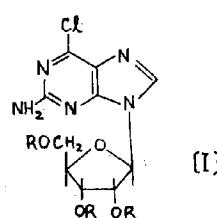
(但し R' は水素、アミノ基、ヒドロキシル基及びアルキル基より選ばれる基を表わす。)

で示される 2-アミノアデノシン類の製造法。

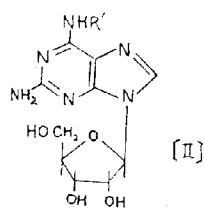
3. 発明の詳細な説明

本発明は 2-アミノアデノシン類の製造に関する。更に詳しくは抗ウイルス作用、抗白血病作用などの生理活性を有する 2-アミノ-6-置換アデノシンの簡単な製造法に関するものであつて、一般式 [I]

(但し R は水素又はアシル基を表わす。)

で示される 2'-3'-5'-トリアシル-6-クロロダアノシン、又は 6-クロロダアノシンに一般式 $\text{NH}_2\text{R}'$ (但し R' は水素、アミノ基、ヒドロキシル基及びアルキル基より選ばれる基を表わす。) よりなるアミノ化合物を反応せしめることを特徴とする一般式 [I]

(3)



(但し既に水素、アミノ基、ヒドロキシル基及びアルキル基より置換される基を表わす。)

で示される2-アミノ-6-置換アデノシン類の製造法である。

従来、この種の化合物については数多くの製造法が知られている。即ち(a)2・6-ジアセトアミドプリンの金属塩をトリアセチルリボフランシルタリドと反応せしめた後、脱アセチル化して2-アミノアデノシン(一般式[II]においてR'=H)とする方法(ダボールラ:ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイアティ, 73巻 1660ページ, 1951年:日特公昭40-18818号), (b)2・6-ジアセトアミドプリンの金属塩とテトラアセチルリボースを沃素の存在下反応せしめ、2-アミノアデノシン(一般式[II]においてR'=H)に導く方法(日特公昭40-18879号, ジーナー・ソロラ:バイオケミストリー, 5巻, 8057ページ, 1966年)。更に前二者を接触還元して2-アミノアデノシン(一般式[II]においてR'=H)に導く方法(日特公昭40-18879号)。これらの方法の特徴及び欠点を列挙すると(a)及び(b)法は、2・6-ジアセトアミドプリン及び過量を処理したリボース

特開昭48-48495(2)(4)

42-10518 11072 10526 11075号) (c)4-アミノ-5-シアノイミダゾールリボシドを開環して2-アミノアデノシン(一般式[II]においてR'=H)を得る方法(日特公昭42-10518号)

(d)2-アミノ-6-テオブリンリボシドを2-アミノ-6-ベンジル(メチル)テオブリンリボシドとし、ヒドロキシルアミン又はヒドラジン又はメチルアミンを反応せしめて2-アミノ-6-ヒドロキシルアミノブリンリボシド(一般式[II]においてR'=NH₂)、2-アミノ-6-ヒドラジンブリンリボシド(一般式[II]においてR'=NH₂)又は2-アミノ-6-メチルアミノブリンリボシド(一般式[II]においてR'=(CH₃)とし(日特公昭40-18879号, ジーナー・ソロラ:バイオケミストリー, 5巻, 8057ページ, 1966年)。更に前二者を接触還元して2-アミノアデノシン(一般式[II]においてR'=H)に導く方法(日特公昭40-18879号)。これらの方法の特徴及び欠点を列挙すると(c)及び(d)法は、2・6-ジアセトアミドプリン及び過量を処理したリボース

(5)

が必要であり、これらは原料的に乏しいものである。(d)法はリボ核酸の分解物として原料的に容易に入手できるグアノシンより4工程で得られる2-アミノ-6-ベンジル(メチル)テオブリンリボシドを用いて、2-アミノ-6-ヒドロキシルアミノブリンリボシド(一般式[II]においてR'=OH, 5工程, 全収率10%), 2-アミノ-6-ヒドラジンブリンリボシド(一般式[II]においてR'=NH₂, 5工程, 全収率16%), 2-アミノアデノシン(一般式[II]においてR'=H, 6工程全収率5-10%)を製造し得る方法であるが、工程が多く操作が繁雑でありかつ全収率も低い。いずれの方法も簡単とはいい難く、多工程の繁雑な操作を含んでいる。

本発明者らは以上の事情に鑑み、既往研究の結果、リボ核酸の分解物として容易に入手出来るグアノシンを用いて目的物を得る簡単な方法を開発した。即ちグアノシンから2工程で得られる2'-5'-'トリアシル-6-クロログアノシン、又はこれから脱アシル化して得られる6-クロログ

(6)

アノシン(一般式[II]においてR=H, C₆H₅CO, CH₃CO)を用い、アンモニアを反応せしめて2-アミノアデノシン(一般式[II]においてR'=H, /半胱アノシンから3工程ないし4工程, 収率約60%), ヒドロキシルアミンを反応せしめて2-アミノ-6-ヒドロキシルアミノブリンリボシド(一般式[II]においてR'=OH, グアノシンから4工程, 収率約60%), ヒドラジンを反応せしめて2-アミノ-6-ヒドラジンブリンリボシド(一般式[II]においてR'=NH₂, グアノシンから4工程, 収率約60%), メチルアミンを反応せしめて2-アミノ-6-メチルアミノアデノシン(一般式[II]においてR'=CH₃, グアノシンから4工程, 70%)を得ることに成功した。

本発明における直接原料2'-5'-'トリアシル-6-クロログアノシン及び6-クロログアノシンはグアノシンから無水酢酸、又はベンゾイルクロリドなどのアシル化剤との反応で得られたものをクロル化し(収率60%), 更には脱アシル化することによつて(収率80%)得られるが、ク

ロル化反応が簡単で好収率であるため原薬の調製 /₂ (実施例 2)

(実施例 1)

$2'$ - $3'$ - $5'$ -トリベンゾイル-6-クロログアノシン (一般式 [I] において $R = C_6H_5CO$) 2.4 g にアンモニア飽和無水メタノール 260 ml を加えてとかし封管中 100°C で 5 時間反応せしめる。反応液を減圧乾固し、収量 2.0 g (収率 80%) で 2-アミノアデノシン (一般式 [II] において $R' = H$)を得た。

水から再結晶を行い純品を得た。

m.p. 248°C (分解点) ; ベーパークロマトグラフィーの R_f 値 0.27 (溶媒 pH 10, アンモニア水) ; 紫外線吸収スペクトルの極大吸収 258, 292 μm (pH 1) 214, 256, 281 μm (pH 7) 257, 281 μm (pH 13)

元素分析 理論値 C₁₀H₁₄O₄N₆ として
C:42.55, H:5.00, N:29.78%

実測値

C:42.85, H:4.91, N:28.86%

物性は文献記載値とよく一致する。

258, 299 μm (pH 13) ; ベーパークロマトグラフィーの R_f 値 0.4 (溶媒 n-ブタノール : 水, 84 : 16) ;

元素分析 C₁₀H₁₄O₅N₆H₂O として
理論値 C:47.97 H:5.10 N:26.57%

実測値 C:48.05 H:4.86 N:26.85%

(実施例 5)

6-クロログアノシン (一般式 [I] において R = H) 2.0 g を 40% ヒドラジン水溶液 2.5 ml にとかし 100°C で 1 時間反応し、析出する結晶を濾取すれば 2-アミノ-6-ヒドロジノブリニボシド (一般式 [II] において R' = NH₂) を収量 2.0 g (収率 100%) 得る。

m.p. 214-216°C (分解点) ; 紫外線吸収スペクトルの極大吸収, 256, 292 μm (pH 1) 261, 285 μm (pH 7) 261, 285 μm (pH 13)

元素分析 C₁₀H₁₅O₄N₇· $\frac{1}{2}$ H₂O として
理論値 C:49.21 H:5.27 N:32.01%

実測値 C:49.51 H:5.16 N:31.96%

(実施例 6)

$2'$ - $3'$ - $5'$ -トリアセチル-6-クロログアノシン (一般式 [I] において R = CH₃CO) 4.4 g を実施例 1 と同様処理して 2.1 g (収率 78%) の 2-アミノアデノシンを得る。

(実施例 3)

6-クロログアノシン (一般式 [I] において R = H) 2.0 g を実施例 1 と同様処理して 2.6 g (収率 93%) の 2-アミノアデノシンを得る。

(実施例 4)

6-クロログアノシン (一般式 [I] において R = H) 5.0 g をヒドロキシルアミン 2.4 g を含むエタノール溶液 500 ml 中で 6 時間還流する。反応の進行と共に結晶が析出する。析出する結晶を濾取して 2-アミノ-6-ヒドロキシルアミノブリニボシド (一般式 [II] において R' = OH) を 5.0 g (収率 100%) 得る。エタノール-水から再結晶を行い純品を得る。

m.p. 228°C (分解点) ; 紫外線吸収スペクトルの極大吸収 257, 296 μm (pH 1) 288, 262 (shoulder) μm (pH 7)

6-クロログアノシン (一般式 [I] において R = H) 1.8 g を 80% メチルアミンエタノール溶液中、封管中 100°C で 5 時間反応したのち減圧乾固する。

エタノールより結晶化を行い、収量 1.6 g (収率 90%) で、2-アミノ-6-メチルアミノブリニボシド (一般式 [II] において R' = CH₃) を得る
m.p. 165°C (分解点) ; 紫外線吸収スペクトルの極大吸収 256, 292 μm (pH 1) 226, 268, 282 μm (pH 7) 268, 282 μm (pH 13) ; ベーパークロマトグラフィーの R_f 値 0.8 (溶媒 n-ブタノール : 水 84:16) ;

元素分析値 C₁₆H₁₆O₄N₆ としての

理論値 C:44.68 H:5.45 N:28.89%

実測値 C:44.58 H:5.18 N:28.08%

代理人弁理士 小林謙

特開昭48-48495 (4)

6. 前記以外の発明者

住所 大分県佐伯市上野原区 9719-1 番地
 氏名 橋口義行

住所 大分県佐伯市字野岡 12036 番地
 氏名 市野元信

住所 大分県佐伯市字野岡 12077 番地
 氏名 中村健郎

手続補正書

昭和47年5月29日

特許庁長官 井土武久殿

1. 事件の表示

昭和46年特許第73012号

2. 発明の名称 2-アミノアデノシン類の製造法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 東京都港区新橋一丁目1番1号

氏名 株式会社 興人

代表者 西山雄二

4. 代理人

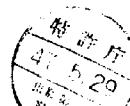
住所 東京都国立市東四丁目22番20号

氏名 (7315) 弁理士 小林誠

5. 補正命令の日付 自発補正

6. 補正の対象 明細書の発明の詳細を説明の欄

7. 補正の内容



2

- (1) 第4頁下から8行目に「.....(H)とし..
」あるのを「.....(CH₃)とし.....」
 に訂正する。
- (2) 第7頁下から2行目に「H:491」とある
 のを「H:4.91」に訂正する。
- (3) 第10頁下から4行目に「C₁₆H₁₆O₄N₆」と
 あるのを「C₁₁H₁₆O₄N₆」に訂正する。

以上

Abstract for JP48048495

1/7/1 (Item 1 from file: 351) [Links](#)

Fulltext available through: [Order File History](#)

Derwent WPI

(c) 2009 Thomson Reuters. All rights reserved.

0000595215

WPI Acc no: 1973-59074U/**197340**

2-aminoadenosines

Patent Assignee: KOJIN CO LTD (KOJK)

Patent Family (1 patents, 1 & countries)

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Update	Type
JP 48048495	A	00000000	JP 197173012	A	19710921	197340	B

Alerting Abstract JP A

The title cpds (I): were prep'd. by treating 6-chloroguanosines with amines. In an example, 24g 2', 3', 5'-tribenzoyl-6-chloroguanosine in 260 ml MeOH satd. with NH₃ was heated 5 hr. at 100 degrees in a sealed tube to give 80% (I) (R = H). Similarly prep'd. were the following (I) (R and % yield given): OH, 100; Me 90.

File Segment: CPI

DWPI Class: B02

Manual Codes (CPI/A-N): B04-B03

Original Publication Data by Authority

Japan

Publication No. JP 48048495 A (Update 197340 B)

Publication Date: 00000000

Assignee: KOJIN CO LTD (KOJK)

Language: JA

Application: JP 197173012 A 19710921